



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

U LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA

Carcinoma de células renais com trombo venoso tumoral: Casuística de 4 anos no HSM

António Modesto Araújo Pinheiro
Nº 12684

Orientador:
Dr. José Palma dos Reis

Serviço de Urologia do HSM
Prof. Dr. Tomé Lopes
Centro Hospitalar Lisboa Norte

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

2015/2016

CENTRO HOSPITALAR
LISBOA NORTE, EPE



Resumo:

O carcinoma de células renais tem a particularidade de poder ter um crescimento venoso tumoral. Este crescimento condiciona uma clínica particular, um diferente tratamento e tem um significado prognóstico controverso. Neste trabalho foram avaliadas as características dos carcinomas com trombo tumoral operados no HSM no período de 2012 a 2015. A existência de trombo relacionou-se com um maior número de diagnósticos clínicos, um maior tamanho do tumor primário, uma maior multinodularidade, um maior envolvimento ganglionar, uma maior participação da cirurgia vascular, um maior número de complicações pós-operatórias e uma maior mortalidade pós-operatórios. A extensão do envolvimento da veia cava inferior foi semelhante nos diferentes níveis da classificação. Também foram analisadas as características mais relacionadas com a existência de complicações pós-operatórias nas quais se destacam o diagnóstico clínico, o tamanho, a extensão do trombo, o grau na classificação de Fuhrman e a presença de adenopatias, para além de outros fatores relacionados com tratamento mais agressivo. Por fim, foram analisados quais as variáveis mais relacionadas com uma maior extensão do trombo tumoral destacando-se a multinodularidade e a presença de adenopatias, assim como, a maior utilização da circulação extracorpórea e a participação da cirurgia vascular.

Abstract

The renal cell carcinoma has the particularity of presenting, in some cases, a tumor venous growth. This growth conditions a particular clinical presentation, a different treatment and has a controversial prognostic significance. On this work, we evaluated the characteristics of the carcinoma with thrombus operated on the HSM from 2012 to 2015. The existence of thrombus is related to a higher number of clinical diagnosis, bigger primary tumor size, higher multinodularity, larger lymph node involvement, higher participation of vascular surgery, higher number of post-operative complications and with higher post-operative mortality. The extent of the involvement of the inferior vena cava was similar between its different classification levels. Furthermore we evaluated which characteristics were more related to the existence of post-operative complications in which we highlight the clinical diagnosis, the size, the tumor extent, the Fuhrman classification level and the lymph node involvement, besides other characteristics related to a more aggressive treatment. At last, we analyzed which variables were related to a

bigger level of extend of the tumor thrombus in which we highlight the multinodularity and the lymph node involvement as well as the utilization of extracorporeal circulation and the participation of the vascular surgery.

Introdução teórica

O carcinoma de células renais (CCR) representa 2% a 3% do total das neoplasias malignas e é o mais letal de todos os carcinomas urológicos comuns, associado a 30% a 40% de mortalidade (Pantuck et al, 2001). A sua incidência é de 12 por cada 100,000 com dominância no homem (3:2) (Wallen et al, 2007; DeCastro and McKiernon, 2008). A idade típica de aparecimento é na 6ª e 7ª décadas de vida (Pantuck et al, 2001; Wallen et al, 2007). A maioria dos casos são esporádicos, apenas 2% a 3% são familiares (Lipworth et al, 2006). A sua etiologia está relacionada com a exposição a fatores de risco ambientais nomeadamente tabaco, obesidade, hipertensão arterial, entre outros (Van Dick et al, 2004; Hunt et al, 2005)

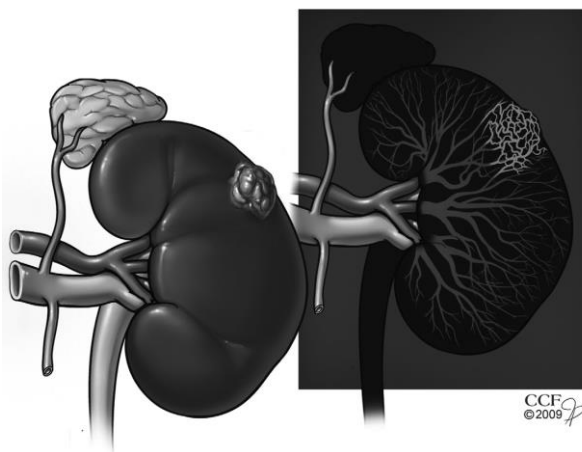


Figura 1 – Esquema de carcinoma de células renais com a neovascularização associada. (Retirado de Cleveland Clinic Center for Medical Art & Photography © 2007-2009)

O CCR é assintomático e não palpável até estar muito avançado. Desta forma mais de 50% dos CCR são diagnosticados incidentalmente (Pantuck et al, 2000). A clínica deste pode ser devida ao seu crescimento local, podendo-se apresentar pela tríade clássica: dor lombar, hematúria e massa palpável, embora atualmente rara. Pode também apresentar síndromes paraneoplásicas (Gold et al, 1996) e sintomas associados a metástases. O diagnóstico incidental é feito através de recurso a exames imagiológicos nomeadamente ecografia, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética nuclear (RMN) (Pantuck et al, 2000).

O CCR é habitualmente de forma ovoide e circunscrito por uma pseudocápsula composta por parênquima comprimido e tecido fibrótico (Farrow, 1997). O seu tamanho médio

varia habitualmente entre 4 e 8 cm, contudo pode ir de milímetros até ocupar quase o abdómen todo. A maioria é unifocal e unilateral. Contudo, o envolvimento bilateral síncrono ou assíncrono pode ocorrer em 2 a 4% dos casos esporádicos (Farrow, 1997). O CCR multifocal ocorre em 10 a 20% dos casos, embora esteja mais relacionado com o tipo histológico papilar ou com a forma familiar de CCR (Richstone et al, 2004). Histologicamente o CCR deriva de células do nefrónio, maioritariamente do tubo contornado proximal e pode ser de vários tipos: carcinoma de células claras (70-80%), carcinoma papilar (10-15%), carcinoma cromóforo (3-5%), carcinoma do ducto colector (<1%), carcinoma medular (raro) e carcinoma não-classificado (1-3%) (Eble et al, 2004). As características nucleares do CCR são muito importantes como fatores de prognóstico e podem ser avaliadas pela classificação de Fuhrman (Lang et al, 2005; Lohse et al, 2005; Zhou, 2009).



Figura 2 – Carcinoma papilar renal multifocal em imagem de TC.

(Retirado de Dr. Ming Zhou, Cleveland, OH.)

O seu estadiamento é feito recorrendo à escala TNM pela AJCC atualmente na sua 7ª edição (Edge et al, 2010). O T corresponde às características do tumor primário, o N a gânglios (nódulos) linfáticos regionais e o M a metástases. O estadiamento clínico tem em conta uma história clínica completa, um exame objetivo exaustivo e exames laboratoriais (DeCastro and McKiernon, 2008). O estadiamento imagiológico inclui para todos os casos um TC abdominal e pélvico e uma radiografia de tórax. Outros exames serão orientados conforme o doente (Ng et al, 2008; Herts, 2009).

O prognóstico do CCR depende de inúmeros fatores anatômicos, clínicos, histológicos e moleculares. O estadiamento TNM é o fator isolado mais importante e relevante no prognóstico (Lane and Kattan, 2008; Kanao et al, 2009). Dentro dos fatores clínicos mais relevantes destaca-se o tamanho tumoral, o envolvimento do sistema venoso, envolvimento dos gânglios linfáticos regionais, extensão a órgãos contíguos e à glândula suprarrenal e a existência de metástases à distância. Dos fatores clínicos destaca-se o diagnóstico ter sido clínico, em oposição a incidental, a existência de sintomas constitutivos como caquexia, o performance status do doente e alterações analíticas do doente como anemia, hipercalcemia ou aumento da velocidade de sedimentação, que podem pressupor envolvimento metastático ou paraneoplásico. Os aspectos histológicos são muito relevantes porque são fortes fatores de prognóstico independentes, nomeadamente o grau de diferenciação nuclear de Fuhrman, o subtipo histológico e características patológicas do tumor como invasão vascular, da gordura peri-renal e do aparelho excretor e a existência de características sarcomatóides (Lane and Kattan, 2008).

O seu tratamento varia consoante a doença for localizada ou metastática. No caso de a doença ser localizada as opções são a cirurgia com nefrectomia radical ou parcial, a ablação térmica e a vigilância ativa (Kunkle et al; 2008; Campbell et al, 2009). A terapêutica adjuvante nestes doentes não está indicada. Nos doentes com doença metastática as opções são a nefrectomia citoreductora e o tratamento sistémico com recurso a quimioterapia, imunoterapia e inibidores da angiogénese (Campbell et al, 2009).

O CCR tem a particularidade de crescimento intraluminalmente no sistema venoso designando-se por trombo venoso tumoral (Blute et al, 2007). Este envolvimento do sistema venoso ocorre em 4% a 10% dos CCR. Este envolvimento do sistema venoso pode estar confinado à veia renal, mas também se pode estender à veia cava inferior (VCI) e até mesmo à aurícula direita. Relativamente ao envolvimento da VCI este divide-se em 4 níveis, 1 – adjacente ao ostium das veias renais, 2 – até ao limite inferior do fígado, 3 – envolvendo a porção intrahepática da VCI mas infradiafragmática e 4 – envolvimento da porção supradiafragmática da VCI (Wang et al, 2008).

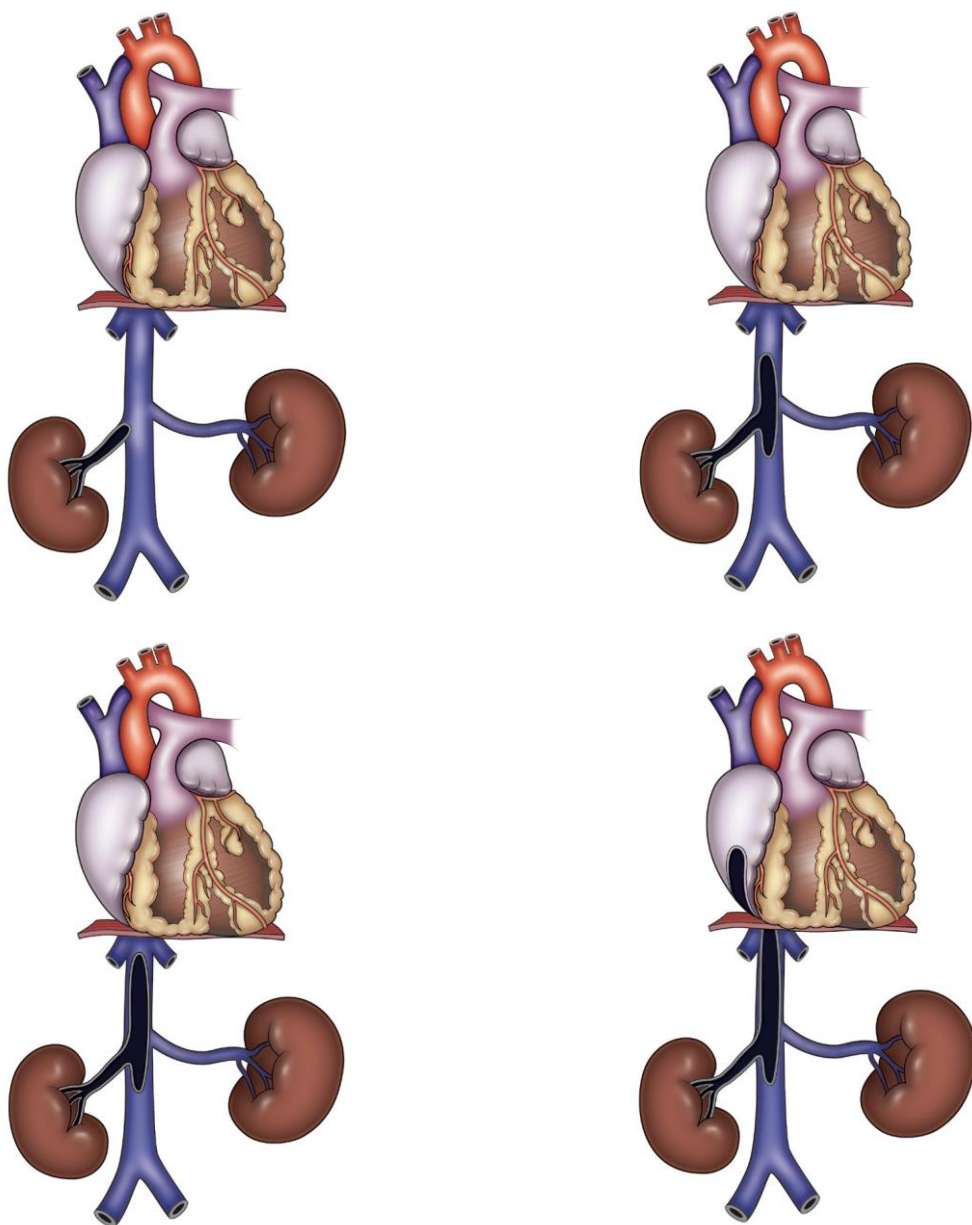


Figura 3 – Classificação dos trombos venosos tumorais.

(Retirado de Wang et al, 2008)

A existência de trombo venoso tumoral pode ser suspeitada clinicamente por edema dos membros inferiores, varicocele unilateral à direita ou não redutível, dilatação das veias abdominais superficiais, proteinúria, embolia pulmonar, massa na aurícula direita ou não funcionamento do rim em questão. Um aspecto intrigante deste envolvimento venoso é a ausência de metástases em muitos doentes (Gettman and Blute, 2002; Wotkowicz et al, 2008). Desta forma 45% a 70% dos CCR com trombo tumoral podem ser curados através

de cirurgia agressiva, incluindo nefrectomia radical e trombectomia (Wotkowicz et al, 2008). Tumores confinados ao rim ou com envolvimento venoso, mas sem aderência à parede, têm melhor prognóstico, enquanto tumores com envolvimento da gordura perirenal, ganglionar loco-regional e com trombos aderentes à parede têm maior risco de recorrência (Haferkamp et al, 2007; Zini et al, 2008). A progressão cefálica do tumor tem significado prognóstico controverso, já que uma maior progressão pressupõe um maior envolvimento loco-regional e logo pior prognóstico (Zisman et al, 2003). Contudo, caso o tumor primário esteja confinado, este fator não tem relevância no prognóstico (Blute et al, 2007).

Para o diagnóstico e avaliação da sua extensão, os dois exames complementares mais relevantes são a RMN e a TC multiplanar (Zhang et al, 2007; Bach and Zhang, 2008; Ng et al, 2008; Herts, 2009). A elevada qualidade de imagem destes exames e a proximidade da data do ato cirúrgico são importantes, visto que alterações na extensão do tumor podem alterar a abordagem intraoperatória (Blute et al, 2004; Wotkowicz et al, 2008). A abordagem intraoperatória depende da extensão de envolvimento da VCI. Para trombos de nível 1 e 2 a abordagem passa por isolamento da vasculatura circundante e excisão do trombo tumoral (Blute et al, 2007; Wotkowicz et al, 2008). Para tumores de nível 3 e 4, é necessário uma ressecção maior, bypass venovenoso ou bypass cardiopulmonar com paragem circulatória hipotérmica (Blute et al, 2007; Wotkowicz et al, 2008). Quando o trombo tumoral é aderente à VCI é necessária a recessão agressiva da parede com o objetivo de obter margens negativas para diminuir o risco de recorrência. Para tal pode vir a ser necessário a posterior reconstituição ou colocação de enxerto na VCI (Blute et al, 2007; Wotkowicz et al, 2008). O risco de morbilidade é elevado nos tumores de nível 4 e a mortalidade nos procedimentos pode chegar a ser de 5% a 10% em alguns estudos, dependendo das co-morbilidades e características do tumor (Blute et al, 2004). Assim sendo a seleção de doentes e o plano cirúrgico são aspetos de elevada relevância (Gettman et al, 2003).

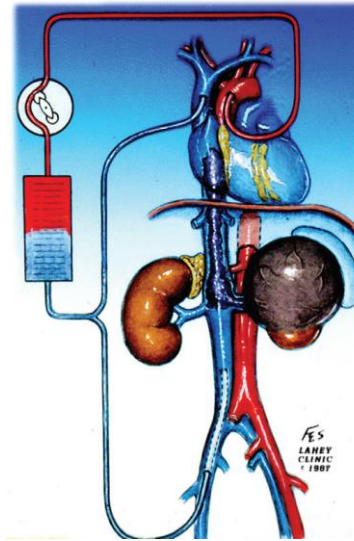


Figura 4 – Técnica de Bypass cardiopulmonar utilizado no tratamento de tumores de nível 4.

(Retirado de © The Lahey Clinic.)

Métodos

Neste trabalho foram estudados todos carcinomas de células renais com trombo associado operados no Hospital Santa Maria no período de 2012 a 2015. Na colheita dos dados foi feita a seleção dos doentes a partir do relatório anatomopatológico do mesmo hospital para todos os carcinomas do rim com trombo tumoral associado (14 doentes). Posteriormente, dois doentes foram excluídos por não serem carcinomas de células renais: um era um carcinoma urotelial e outro um leiomiossarcoma, obtendo-se um total de 12 doentes. A consulta dos dados foi feita com base no processo eletrônico e no processo escrito, tendo-se recorrido ao arquivo de urologia do Hospital Santa Maria. Tal não foi possível para quatro processos escritos de 2012 que não estavam disponíveis e um outro cujo processo estava localizado em outro arquivo no mesmo hospital.

A análise estatística foi realizada para toda a amostra apresentando-se as médias das diversas variáveis e a divisão pelas respectivas categorias. Nas variáveis em que não foi possível aferir os resultados para todos os elementos foi realizada uma distribuição contabilizando os resultados desconhecidos como categoria independente e outra em que os resultados desconhecidos foram excluídos.

Foram ainda realizadas duas análises de subgrupos. A primeira distinguiu entre a presença e a ausência de complicações pós-operatórias e a segunda entre trombo tumoral de maior extensão (níveis 3 e 4) e em trombo tumoral de menor extensão (níveis 1 e 2). Nesta segunda análise de subgrupos foi excluído um doente por não ter sido possível aferir a extensão do seu trombo tumoral.

Na análise estatística dos subgrupos para além do cálculo das médias e divisão por categoria das variáveis procedeu-se ainda ao estudo estatístico de diferenças de médias (teste de T para duas médias cujas variâncias são desiguais). No entanto, dado o número reduzido de elementos na amostra, e tal como expectável, estes foram insuficientes para demonstrar diferenças estatisticamente significativas. Houve uma exceção, que foi o sexo na análise de subgrupos de presença e ausência de complicações pós-operatórias que foi estatisticamente significativo. Contudo, sendo a reduzida dimensão amostra o fator responsável por esta ausência de significância estatística, esta análise será efetuada não obstante.

Resultados

Os resultados obtidos apresentam-se nas tabelas seguintes.

Idade			
Média		65,6	
Por década	40-49	16,7%	
	50-59	16,7%	
	60-69	16,7%	
	70-79	33,3%	
	80-89	16,7%	
Sexo			
Masculino		58%	
Feminino		42%	
Diagnóstico			
Clínico		58%	78%
Incidental		25%	22%
Desconhecido		25%	
Tamanho			
Média		9,19	
Por intervalo	< 4cm	8%	
	4-8 cm	17%	
	> 8cm	75%	
Multinodular		33%	
Extensão do Trombo			
Média		2,45	
Por nível	1	25%	27%
	2	17%	18%
	3	33%	37%
	4	17%	18%
	Desconhecido	8%	

Tabela 1a – Resultados obtidos relativamente a toda a amostra, na primeira coluna de resultados inclui-se os desconhecidos nas percentagens enquanto na segunda coluna estes são excluídos.

Abordagem Cirúrgica			
Chevron		34%	50%
Mediana		8%	12%
Toracoabdominal		25%	38%
Desconhecido		33%	
Cirurgia Vascular		83%	
Circulação Extracorpórea		25%	
Histologia			
Células Claras		75%	
Papilar		8%	
Cromóforo		8%	
Do Ducto Colector		8%	
Medular		0%	
Não Classificado		0%	
Grau de Fuhrman			
Média		2,6	
Por grau	1	0%	0%
	2	50%	55%
	3	25%	27%
	4	17%	18%
	Desconhecido	8%	
Adenopatias			
Presentes		75%	82%
Ausentes		17%	18%
Desconhecido		8%	
Mortalidade Pós-operatória		8%	
Complicações Pós-operatórias		67%	

Tabela 1b – Resultados obtidos relativamente a toda a amostra, na primeira coluna de resultados inclui-se os desconhecidos nas percentagens enquanto na segunda coluna estes são excluídos.

	Com Complicações (n=8)	Sem Complicações (n=4)
Idade	68,8	59,3
Sexo		
Masculino	88%	0%
Feminino	12%	100%
Diagnóstico		
Clínico	75%	25%
Incidental	0%	50%
Desconhecido	25%	25%
Tamanho	10,16	7,25
Multinodular	25%	50%
Extensão do Trombo	2,75	1,67
Abordagem Cirúrgica		
Chevron	38%	25%
Mediana	0%	25%
Toracoabdominal	38%	0%
Desconhecido	25%	50%
Cirurgia Vascular	88%	75%
Circulação Extracorpórea	38%	0%
Histologia		
Células Claras	75%	75%
Papilar	12,5%	0%
Cromóforo	0%	25%
Do Ducto Colector	12,5%	0%
Medular	0%	0%
Não Classificado	0%	0%
Grau de Fuhrman	2,85	2,25
Adenopatias		
Presentes	87,5%	50%
Ausentes	0,0%	50%
Desconhecido	12,5%	0%
Mortalidade Pós-operatória	12,5%	0%

Tabela 2 – Resultados obtidos após divisão em dois subgrupos pela presença ou ausência de complicações pós operatórias. Nota: no cálculo da extensão média do trombo foi excluído um doente no grupo sem complicações por ser desconhecido a sua extensão.

	Maior Extensão do Trombo (3 e 4)	Menor Extensão do Trombo (1 e 2)
	(n=6)	(n=5)
Idade	65,1	67,2
Sexo		
Masculino	83%	40%
Feminino	17%	60%
Diagnóstico		
Clínico	67%	60%
Incidental	17%	0%
Desconhecido	17%	40%
Tamanho	9,13	9,9
Multinodular	33%	20%
Abordagem Cirúrgica		
Chevron	33%	40%
Mediana	0%	20%
Toracoabdominal	50%	0%
Desconhecido	17%	40%
Cirurgia Vascular	100%	60%
Circulação Extracorpórea	50%	0%
Histologia		
Células Claras	83%	60%
Papilar	0%	20%
Cromóforo	0%	20%
Do Ducto Colector	17%	0%
Medular	0%	0%
Não Classificado	0%	0%
Grau de Fuhrman	2,4	2,8
Adenopatias		
Presentes	100%	40%
Ausentes	0%	40%
Desconhecido	0%	20%
Mortalidade Pós-operatória	17%	0%
Complicações Pós-operatórias	83%	60%

Tabela 3 - Resultados obtidos após divisão em dois subgrupos pela extensão do trombo entre extensão maior (nível 3 e 4) e extensão menor (nível 1 e 2). Nota: Foi excluído um doente desta divisão por ser desconhecido o nível da sua extensão.

Discussão

A idade média dos doentes é de 65,6 anos, o que se encontra dentro do intervalo das décadas mais prevalentes da doença que são a 6^a e a 7^a. No entanto, analisando por década, apenas 50% dos doentes encontram-se nestas duas décadas. Tal poderá ser devido ao número reduzido de doentes deste trabalho.

O sexo dos doentes encontra-se distribuído de forma muito semelhante à evidência científica (razão de 3:2) sendo 58 % homens e 42% mulheres.

O diagnóstico desta patologia foi, excluindo os doentes em que tal não foi possível aferir, 78% clínico contra 22% incidental. Estes valores são díspares face aos existentes para o CCR em geral no qual o diagnóstico incidental representa mais de 50%. Tal poderá ser devido à existência de trombo estar relacionada com maior probabilidade de envolvimento loco-regional e por isso mais sintomático do tumor. Contudo, também poderá ser pelo trombo originar outros sinais e sintomas acrescentando aos já existentes.

O tamanho médio foi de 9,19 cm. Dado que o tamanho normal dos CCR varia entre 4 e 8 cm, os CCR destes doentes foram substancialmente maiores. Com efeito apenas 17% dos CCR se encontram neste intervalo. A razão para tal estará possivelmente uma vez mais relacionada com a existência de trombo estar associada a um estágio mais avançado do crescimento do CCR e logo correspondendo a um tamanho maior.

A multinodularidade do tumor foi de 33%, sendo maior neste trabalho do que o reportado na evidência científica, entre os 10 e os 20 %. A razão explicativa possível será a existência de um estágio biológico mais avançado nestes CCR, predispondo para a multinodularidade.

A extensão do trombo a nível da veia cava inferior parece estar distribuída de forma homogénea entre os diferentes níveis, com 27% a nível 1, 18% a nível 2, 37% a nível 3 e 18% a nível 4. Este aspeto é relevante, pois as abordagens cirúrgicas diferem conforme o nível de extensão. Desta forma infere-se que todas as abordagens são importantes. Também é relevante a existência de muitos trombos com uma elevada extensão o que implica uma elevada complexidade no tratamento com maior morbilidade e mortalidade associadas.

Relativamente à abordagem cirúrgica, excluindo os doentes em que tal não foi possível aferir, em 50% dos casos foi utilizada a abordagem Chevron, em 38 % a toracoabdominal

e em 12% a mediana. A abordagem mais utilizada foi a Chevron, sendo esta a preferida para a realização de nefrectomia radical e trombectomia quando apenas é necessário a abordagem abdominal. A abordagem toracoabdominal aparece associada aos doentes com trombos com maior extensão (3 e 4) e em que se utilizou a circulação extracorpórea. Esta abordagem é preferida quando é necessário uma abordagem torácica para além da abdominal, coincidindo com a participação de cirurgia cardíaca e torácica e logo com a circulação extracorpórea. Esta necessidade de abordagem torácica deriva da existência de trombos com maior extensão.

A cirurgia vascular participou em 83% das cirurgias, realçando-se a importância desta especialidade na abordagem cirúrgica destes doentes, já que esta auxilia na trombectomia e na recessão de parede da veia cava quando necessário.

A circulação extracorpórea foi utilizada em 25% dos doentes, correspondendo aos casos com a abordagem toracoabdominal e com trombos de maior extensão (3 e 4) devido à técnica ser necessária para a trombectomia destes trombos.

A histologia dos CCR é semelhante à existente na evidência científica, com 75% do tipo células claras (70-80% na literatura), 8% papilar (10-15%), 8% cromóforo (3-5%) e 8% do ducto colector (<1%), não existindo nenhum CCR neste estudo do tipo medular ou não classificado. Desta forma, a existência de trombo tumoral não demonstra associação com nenhuma variante histológica específica.

Quanto ao grau da classificação de Fuhrman a média observada foi de 2,6, sendo 55% dos tumores de segundo grau, 27% de terceiro grau e 18% de quarto grau, não existindo nenhum do primeiro grau. Desta forma percebe-se que a existência de trombo tumoral está associado a um maior grau na classificação de Fuhrman das células tumorais.

A presença de adenopatias é encontrada em 75% dos doentes, enquanto 17% destes não as tem e em 8% é desconhecido. Esta percentagem é muito elevada na nossa amostra, estando este facto relacionado mais uma vez com os CCR estarem em fases biológicas mais avançada do seu desenvolvimento, apresentando já disseminação ganglionar e logo, envolvimento loco-regional.

A mortalidade pós-operatória é de 8%, estando associada a um tumor com extensão de nível 4 e com recurso a circulação extracorpórea, uma técnica cirúrgica mais agressiva.

A nível de complicações pós-operatórias estas estão presentes em 67% dos doentes. Esta percentagem é elevada devido à agressividade da doença e da abordagem cirúrgica necessária para o seu tratamento.

Foi ainda feita a mesma análise distinguindo dois subgrupos relativamente à presença e ausência de complicações pós-operatórias com o objetivo de tentar prever que aspetos relacionados com o tumor estão mais associados a complicações.

Observamos que as complicações estão mais relacionadas com o sexo masculino. Com efeito 88% dos doentes com complicações são homens enquanto que no subgrupo sem complicações observamos 100% de mulheres. A idade também foi fator relacionado com maior número de complicações, sendo a média de idade deste subgrupo 68,8 anos face a 59,2 anos no subgrupo sem complicações. O diagnóstico clínico também foi mais prevalente no subgrupo com complicações 75% versus 25% no subgrupo sem complicações, assim como o tamanho médio do tumor de 10,16 cm contra 7,25 cm. A extensão do trombo foi maior no subgrupo com complicações 2,75 contra 1,67. Também houve diferenças nas abordagens cirúrgicas sendo a toracoabdominal e a circulação extracorpórea mais prevalentes no subgrupo com complicações 38% contra nenhuma (mesmo valor para ambas as variáveis). A nível da participação da cirurgia vascular, esta também foi ligeiramente maior no subgrupo com complicações 88% contra 75%. A nível histológico a proporção do tipo de células claras foi igual nos dois subgrupos embora no subgrupo com complicações venha associado o papilar e do ducto colector enquanto no sem complicações venha o cromóforo. A nível do grau de classificação de Fuhrman o subgrupo com complicações tem uma maior diferenciação 2,85 contra 2,25. A presença de adenopatias foi maior no subgrupo com complicações 87,5% versus 50 % e a mortalidade pós-operatória também sendo de 12,5% no subgrupo com complicações e 0% no sem complicações. A multinodularidade foi maior no subgrupo sem complicações 50% contra 33% no subgrupo das complicações.

Relativamente aos fatores existência de diagnóstico clínico, uma maior dimensão da massa tumoral, uma maior extensão de trombo, um maior grau da classificação de Fuhrman e a existência de adenopatias todas se relacionam com tumores de maior estado de desenvolvimento biológico, mais agressivos e com obviamente pior prognóstico e desta forma necessitando de uma abordagem de tratamento mais agressiva, predispondo e relacionando-se com as complicações pós-operatórias.

Os fatores relacionados com o tratamento mais agressivo, nomeadamente a entrada da cirurgia vascular, a circulação extracorpórea e a abordagem toracoabdominal também resultam numa maior probabilidade de complicações.

Fatores relacionados com o próprio doente também são relevantes, nomeadamente a idade mais avançada e o sexo masculino que também estão mais associados a complicações pós-operatórias.

A nível da histologia existente, devido ao número reduzido de doentes, torna-se difícil concluir, mas o tipo papilar e o do ducto colector estiveram associados a um maior número de complicações.

A mortalidade pós-operatória também está associada, não como fator causal, mas como fator resultante das complicações pós-operatórias.

Conclui-se assim que as complicações pós-operatórias estão relacionadas com o sexo masculino, idade mais avançada, existência de um diagnóstico clínico, um maior tamanho na massa tumoral, uma maior extensão do trombo tumoral, uma abordagem cirúrgica toracoabdominal, circulação extracorpórea, cirurgia vascular, maior grau da classificação de Fuhrman, o tipo histológico papilar e do ducto colector, a existência de adenopatias e também a uma maior mortalidade.

Foi realizada também outra análise de subgrupos para avaliar que fatores estarão mais relacionados com a extensão do trombo tumoral. Consideramos assim dois subgrupos, um subgrupo com os doentes com maior extensão, extensão 3 ou 4, e os doentes com menor extensão, extensão 1 ou 2. Note-se que foi excluído desta análise o doente em que não possível aferir a extensão.

Os trombos tumorais com extensão 3 e 4 estão relacionados com o sexo masculino, 83% contra 40% no outro subgrupo, com a multinodularidade, 33% contra 20%, com a abordagem cirúrgica toracoabdominal, 50% contra 0%, com a participação da cirurgia vascular, 100% contra 60%, com a utilização de circulação extracorpórea, 50% contra 0%, com a presença de adenopatias 100% contra 40%, com maior mortalidade, 17% contra 0% e com mais complicações pós-operatórias, 83% contra 60%.

A idade, tipo de diagnóstico, o tamanho tumoral, grau da classificação de Fuhrman não apresentaram diferenças relevantes entre os dois grupos.

A nível histológico os trombos tumorais de maior extensão relacionaram-se com o carcinoma de células claras em 83% e com o carcinoma do ducto colector, enquanto os de menor extensão relacionaram-se menos com o carcinoma de células claras, apenas 60%, relacionando-se mais com o tipo papilar e cromóforo.

Fatores como a abordagem toracoabdominal, a utilização de circulação extracorpórea, participação da cirurgia vascular estão relacionados com a abordagem cirúrgica destes CCR, sendo mais complexa e agressiva.

A multinodularidade e a presença de adenopatias relacionam-se com um maior estágio de desenvolvimento biológico do tumor o que também está de acordo, dado que quando maior a extensão, maior o desenvolvimento deste. Contudo, contra este argumento está o facto de não se ter observado diferenças relevantes entre o tamanho tumoral e o grau da classificação de Fuhrman, o que seria de esperar em tumores mais avançados biologicamente. Assim não se pode inferir que uma maior extensão de trombo tumoral está relacionada com um maior desenvolvimento biológico. Esta observação está de acordo com a literatura, já que a maior extensão do trombo tumoral não se relaciona diretamente com pior prognóstico. Com efeito só se relaciona com pior prognóstico quando associada a um maior desenvolvimento biológico do CCR do doente.

As complicações pós-operatórias e a mortalidade pós-operatória também estão relacionadas com os trombos tumorais de maior extensão, porque estes CCR condicionam uma abordagem mais agressiva para o doente.

A nível histológico, a maior extensão do trombo tumoral está aparentemente mais relacionada com o tipo de células claras e com o do ducto colector, e o de menor extensão com o papilar e cromóforo. O tipo de células claras continua a ser o mais frequente neste subgrupo, ainda que menos frequente do que no outro.

Conclusão

Apesar da reduzida amostra de doentes conclui-se que o CCR com trombo tumoral se relaciona com um maior número de diagnósticos clínicos, com um maior tamanho do tumor primário, com uma maior multinodularidade e com maior envolvimento ganglionar. Todos estes fatores supõem um maior crescimento a nível biológico e maior envolvimento loco-regional destes CCR. A extensão do envolvimento da VCI foi semelhante nos diferentes níveis da classificação, destacando-se a importância das diversas abordagens utilizadas, nomeadamente a participação da cirurgia vascular. Este tipo de patologia também esteve associado a um maior número de complicações pós-operatórias e a uma maior mortalidade pós-operatória.

Nos fatores relacionados com as complicações pós-operatórias são relevantes características intrínsecas do CCR, como o diagnóstico clínico, o tamanho, a maior extensão do trombo, o maior grau na classificação de Fuhrman e a presença de adenopatias, para além de outros fatores relacionados com tratamento mais agressivo como circulação extracorpórea. A mortalidade foi também associada à existência de complicações.

A maior extensão do trombo tumoral relaciona-se com um tratamento mais agressivo com maior utilização da circulação extracorpórea e participação da cirurgia vascular. Algumas características do tumor primário que supõem um maior desenvolvimento biológico associam-se nomeadamente a multinodularidade e a presença de adenopatias. Contudo, o mesmo não sucede com algumas das restantes características, não se podendo inferir sobre a relação entre este desenvolvimento biológico com a extensão do trombo tumoral.

Agradecimentos

Ao Dr. José Palma dos Reis pelo apoio, orientação e preocupação no trabalho em todos os aspetos da sua realização, desde o início até ao fim.

À Dra. Lurdes Correia pela ajuda na seleção dos casos indispensáveis para este trabalho.

A minha mãe pela ajuda indispensável na análise estatística.

A minha família, colegas e amigos por todo o apoio dado na realização deste trabalho.

Ao serviço de Urologia pela disponibilidade e ajuda dada na colheita dos dados.

Bibliografia

Bach AM, Zhang J. Contemporary radiologic imaging of renal cortical tumors. *Urol Clin North Am* 2008;35:593-604

Blute ML, Leibovich BC, Lohse CM, et al. The Mayo Clinic experience with surgical management complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus. *BJU Int* 2004;94:33-41

Blute ML, Boorjian SA, Leibovich BC, et al. Results of inferior vena caval interruption by greenfield filter, ligation or resection during radical nephrectomy and tumor thrombectomy. *J Urol* 2007;178:440-5

Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol* 2009;182:1971-9

DeCastro GJ, McKiernon JM. Epidemiology, clinical staging and presentation of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2008;35:581-92

Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon (France): IARC Press; 2004

Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al, editors. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010 p. 479-489

Farrow GM. Diseases of the kidney. In: Murphy WM, editor. *Urological Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997. P.464-70

Gettman MT, Blute ML. Update on pathologic staging of renal cell carcinoma. *Urology* 2002;60:209-17

Gettman MT, Boelter CW, Cheville JC, et al. Charlson co-morbidity index as a predictor of outcome after surgery for renal cell carcinoma with renal vein, vena cava or right atrium extension. *J Urol* 2003;169:1282-6

Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol* 1996;14:216-22

Haferkamp A, Bastian PJ, Jakobi H, et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension into the vena cava: prospective long-term follow-up. *J Urol* 2007;177:1703-

Herts BR. Imaging techniques in renal cell carcinoma. In: Rini BI, Campbell SC, editors. Renal cell carcinoma. Shelton (CT): People's Medical Publishing House; 2009. p. 51-69

Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies *Int J Cancer*, 114 (2005), pp. 101–108

Kanao K, Mizuno R, Kikuchi E, et al. Preoperative prognostic nomogram (probability table) for renal cell carcinoma based on TNM classification. *J Urol* 2009; 181:480-5

Kunkle DA, Eggleston BL, Uzzo RG. Excise, ablate or observe: the small renal mass dilemma – a meta-analysis and review. *J Urol* 2008;179:1227-33

Lane BR, Kattan MW. Prognostic models and algorithms in renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 2008;35:613-25

Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol* 2006;176:2353-8

Lohse CM, Cheville JC. A review of prognostic pathologic features and algorithms for patients treated surgically for renal cell carcinoma. *Clin Lab Med* 2005;25:433-64

Ng CS, Wood CG, Silverman PM, et al. Renal cell carcinoma: diagnosis, staging and surveillance. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191:1220-32

Pantuck AJ, Zisman A, Raunch MK, et al. Incidental renal tumors. *Urology* 2000;56:190-6

Pantuck AJ, Zisman A, Beldegrum A. The changing natural history of renal cell carcinoma. *J Urol* 2001;166:1611-23

Richstone L, Scherr D, Reuter VR, et al. Multifocal renal cortical tumors: frequency, associated clinicopathological features and impact on survival. *J Urol* 2004;171:615-20

Van Dick AC, Shouten LJ, Kiemeny LA, Relation of Height, Body Mass, Energy Intake, and Physical Activity to Risk of Renal Cell Carcinoma: Results from the Netherlands Cohort Study *Am. J. Epidemiol* 2004;160(12):1159-1167

Wallen EM, Pruthi RS, Joyce GF, et al. Kidney cancer. *J Urol* 2007;177:2006-19

Wang GJ, Carpenter JP, Fairman RM, et al. Single-center experience of caval thrombectomy in patients with renal cell carcinoma with tumor thrombus extension into the inferior vena cava. *Vasc Endovasc Surg* 2008;42[4]:335–40

Wotkowicz C, Wszolek MF, Libertino JA. Resection of renal tumors invading the vena cava. *Urol Clin North Am* 2008;35:657-71

Zhou M. Pathology of renal cell carcinomas In: Rini BI, Campbell SC, editors. *Renal cell carcinoma*. Shelton (CT): People's Medical Publishing House 2009. p. 1-14

Zini L, Destrieux-Garnier L, Leroy X, et al. Real vein ostium wall invasion of the renal cell carcinoma with vena caval vein diameters and prognostic significance. *J Urol* 2008;179:450-4

Zisman A, Wieder JA, Pantuck AJ, et al. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension: biology role of nephrectomy and response to immunotherapy. *J Urol* 2003;169(3):909-16